原発性マクログロブリン血症の診断と治療

飯田 真介

Key words Waldenström's macroglobulinemia (WM), diagnosis, treatment, MYD88, ibrutinib

はじめに

スウェーデンのJan Gosta Waldenströmは、1944年に粘膜出血、リンパ節腫大、正球性貧血、血小板減少、赤沈亢進、低アルブミン血症、低フィブリノゲン血症、骨髄中リンパ系細胞増加を示す2名の患者を報告した。溶骨病変を認めないことから、多発性骨髄腫とは異なること、さらに、高ガンマグロブリン血症を呈し血液粘度が上昇していることも報告した。広義のマクログロブリン血症 (macroglobulinemia) は、単クローン性IgM (immunoglobulin M) を産生するリンパ増殖性疾患を示し、慢性リンパ性白血病やさまざまなB細胞性リンパ腫も含まれる。狭義には、IgM型の意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance of the IgM type : IgM MGUS)、くすぶり型マクログロブリン血症 (smoldering Waldenström macroglobulinemia : SWM)、原発性マクログロブリン血症

(Waldenström macroglobulinemia : WM) を指す^{1,2)}。

1. 疾患概念と疫学

2000年以降、国際WM作業部会 (International Workshop on WM : IWWM) が隔年で開催され、診断基準、効果判定基準、治療指針が公表されている。IgM MGUSは前がん病態であり、血清IgM<3 g/dl、骨髄中リンパ形質細胞<10%、かつ、無症状で臓器障害を認めない。年1.5%の割合でWMやアミロイドーシスへ進行する。SWMは血清IgM $\geq$ 3 g/dl、または骨髄中リンパ形質細胞 $\geq$ 10%であるが、無症状で臓器障害を認めない病態を指し、10年間で68%がWM、リンパ腫やアミロイドーシスに進行したことが報告されている³⁾。WMは血清IgM濃度や骨髄中リンパ形質細胞割合にかかわらず、過粘稠度症候群、貧血、B症状、リンパ節腫大、神経障害やアミロイドーシス等の臓器障害を認める場合で、症候

名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学分野

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 6. Diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinemia.

Shinsuke Iida : Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

本講演は、平成29年4月14日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

性マクログロブリン血症 (symptomatic WM) とも呼ばれる。World Health Organization (WHO) 分類では、リンパ形質細胞リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma: LPL) とほぼ同義であるが、WMはLPLの中でも骨髄にリンパ形質細胞浸潤を認め、単クローン性IgMを産生する病型に限定して使用される。

米国におけるWMの罹患率は年間100万人に2~3人という稀な疾患で、毎年およそ1,400人の患者が新規に診断されている。発症年齢の中央値は64歳、男性が60%を占め、LPLの7割がWMである。我が国においては、悪性リンパ腫の0.7%を占める。また、欧米のWM患者の20%に、一親等以内にリンパ系腫瘍が認められる。米国におけるSurveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースに登録されたWM患者の生存期間中央値は、1991~2000年の登録患者で6年と報告されているが、治療法の進歩により2001~2010年の登録患者では8年に延長している。また、患者年齢を考慮した相対的生存割合は、5年で73%、10年で57%である。

2. 分子病態

2012年にTreonらは、30名のWM患者検体の全ゲノムシーケンスを実施し、27名において染色体3p22.2に位置するMYD88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*) のL265P体細胞変異が共通して認められることを報告した⁴⁾。MYD88は、Toll-like receptor-4やinterleukin-1 receptorの細胞内シグナルの活性化に関与するが、L265P変異はIRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) 依存性経路とブルトン型チロシンリン酸化酵素 (Bruton's tyrosine kinase: BTK) 活性化を介してNF- κ B (nuclear factor- κ B) シグナルを恒常的に活性化する。本変異はWM患者の9割に認め、非胚細胞中心型びまん性大細胞型リンパ腫や辺縁層リンパ腫の

20%程度にも認めるが、多発性骨髄腫では認められず、比較的WMに特異性の高い異常である。また、IgM MGUS患者においても高頻度に認めることから、一次的異常と考えられている。MYD88以外で変異頻度が高いのはCXCR4 (27%), ARIAD1A (17%) である。CXCR4 (CXCL chemokine receptor-4) はケモカインCXCL12に対する膜貫通型受容体蛋白であり、ERK (extracellular signal-regulated kinase) 1/2, p38, SAPK (stress-activated protein kinase)/JNK (c-Jun N-terminal kinase), AKT (protein kinase B), mTOR (mammalian target of rapamycin), BTK等の細胞内シグナルを活性化する⁵⁾。WHIM症候群 (warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome) で認められるS338変異等C末端でのナンセンス変異とフレームシフト変異が多い。CXCR4^{WHIM}変異は、興味深いことにMYD88変異と必ず共存しており、WMにおける二次的異常と考えられる。CXCR4^{WHIM}変異を導入したWM由来細胞株では、組織浸潤能と増殖能の亢進を認め、BTK阻害薬やmTOR阻害薬に対する耐性も獲得する。

3. 診断

第2回IWWMによるWMの診断基準を示す(表1)⁶⁾。診断時症候としては、全身症状 (B症状) 23%、出血23%、神経症状22%、高粘稠度症候群による視力障害・眩暈・頭痛等の症状31%、リンパ節腫大25%、肝腫大24%、脾腫19%、眼底所見の異常34%等が多い。他に、肺、腎、消化管、皮膚の異常 (Schnitzler症候群)、骨病変等がある。欧米では骨病変の合併は1%未満とされているが、我が国では37%との報告もあり、病態に民族差がある可能性がある。本疾患の特徴であるIgMは五量体を形成し、過粘稠度症候群 (hyperviscosity syndrome) を引き起こす。時にIgMが抗myelin associated glycoprotein (MAG) 活性、抗ganglioside M1 (GM1)

活性や末梢神経鞘のスルファチド基に対する自己抗体活性を持ち、末梢神経障害を呈することがある。IgMがI型やII型クリオグロブリン活性を示す場合はRaynaud症状、紫斑、寒冷蕁麻疹、関節痛、腎不全症状を呈し、寒冷凝集素活性を持つ場合は網状皮斑、肢端チアノーゼや溶血性貧血等を呈する。M蛋白の一部がアミロイド、あるいは非アミロイド蛋白として全身臓器に沈着することもある。稀に、腫瘍細胞が中枢神経系へ浸潤することがあり、Bing-Neel syndrome (BNS) と呼ばれる。脳脊髄液検査やMRI (mag-

netic resonance imaging) 所見により診断されるが、BNSの36%はWMの初発症状として認められる。BNS患者の初期治療による奏効割合は70%、診断後の5年生存割合は71%と緩徐な経過を示すことが多い。

WMを診断するうえでは、IgM型M蛋白を産生し得る他の成熟B細胞腫瘍の除外が必要となる。特にIgM型多発性骨髄腫、脾臓原発辺縁層リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫等の疾患の鑑別が重要である。

表1 Waldenström's Macroglobulinemia (WM) の診断規準 (第2回 IWWM)

(Owen RG, et al : Seminars in Oncol 30 : 110-115, 2003より引用)

- ・単クローン性IgM血症 (IgMの量は問わない)
- ・形質細胞 (様) 分化を示す小リンパ球の骨髄浸潤
- ・骨梁間型の骨髄浸潤
- ・免疫形質*は、surface IgM⁺CD5[±]CD10⁻CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD23⁻CD25⁺CD27⁺FMC7⁺CD103⁻CD138⁻形質細胞分化を示すと、CD138⁺CD38⁺CD45⁻/dimとなる

*免疫形質にはバリエーションがあり、他のリンパ増殖性疾患を十分に除外する必要がある。特にCD5陽性例では、慢性リンパ性白血病やマンツル細胞リンパ腫を除外する。

4. 予後予測因子

未治療症候性WM患者の予後予測モデルとしては、International Prognostic Scoring System for WM (ISSWM) が用いられる (図1)⁷⁾。

5. 治療

1) 治療開始基準と治療効果判定基準

前がん病態であるIgM MGUSやSWMは、注意

図1 WM患者の予後予測モデル：International Prognostic Scoring System for WM (ISSWM)

(Morel P, et al : Blood 113 : 4163-4170, 2009より引用)

5-yr OS : 5年生存率, mOS : 50%生存期間

深い経過観察が原則である。第7回IWWMにより提唱された治療開始基準を示す(表2)⁸⁾。第6回IWWM会議においては、国際的に統一した治療効果判定基準(Uniform Response Criteria for WM)が示された⁸⁾。

2) 未治療症候性WM患者に対する治療

治療開始にあたり留意すべき点がある。第一に、過粘稠度症候群を有する場合には、薬物療法開始前に血漿交換を行う。行わない場合には、薬物療法開始後に粘膜出血、脳出血、眼底出血、昏睡、心不全等を引き起こす危険性がある。

**表2 WM患者における治療開始規準
(第7回 IWWM)**

(Dimopoulos MA, et al : Blood 124 : 1404-1411, 2014より引用)

- ・臨床的適応
  - 繰り返す発熱、盗汗、体重減少、倦怠感
  - 過粘稠度症候群
  - 症状があるか、長径 ≥ 5 cmのリンパ節腫大
  - 症状のある肝腫大、または脾腫
  - 症状のある臓器腫大、または臓器(組織)浸潤
  - WMによる末梢神経障害
- ・検査所見による適応
  - 症状のあるクリオグロブリン血症
  - 寒冷凝集素症による溶血性貧血
  - 免疫性溶血性貧血、または血小板減少症
  - WMに関連する腎障害
  - WMに関連するアミロイドーシス
  - ヘモグロビン値 ≤ 10 g/dl
  - 血小板数 < 10 万/mm³

る。薬物療法前に血清IgMが4,000 mg/dl以上の場合、予防的な血漿交換の実施が推奨される。第二に、薬物療法後の血清IgM値の上昇(IgM flare)である。特に抗CD20抗体であるリツキシマブ(rituximab : R)を投与する場合は、IgM flareに伴う過粘稠度症候群の増悪リスクが高いため、R併用化学療法に際してIgM高値の場合にはR投与を開始を遅らせる等の配慮が必要である。第三に、IgM関連末梢神経障害を合併している患者には、神経障害を悪化させる薬剤の使用に注意する。再発時に自家造血幹細胞移植の適応となる患者には、造血幹細胞採取に影響を与えるような薬剤、すなわち、シクロホスファミド以外のアルキル化薬やプリンアナログの使用を控えるべきである。

第8回IWWMにおける初期治療の指針を示す(図2)⁹⁾。IgM関連末梢神経障害のみで低腫瘍量の場合には、R単剤あるいはRと化学療法の併用が推奨される。化学療法としては、アルキル化薬、ベンダムスチン、プリンアナログ、プロテアソーム阻害薬、サリドマイド等が使用され、デキサメタゾンを追加した3剤併用を選択することもある。我が国では、サリドマイドとプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブ、カルフィルゾミブは保険適応外である。過粘稠度症候群を認める場合や高腫瘍量の場合には、ベンダムスチン+R(Benda-R)療法あるいは、デキ

図2 未治療の症候性WMに対する推奨治療 (第8回IWWM)

(Leblond V, et al : Blood 128 : 1321-1328, 2016より図示化)

表3 WMに対する治療レジメンと臨床効果

(Leblond V, et al : Blood 128 : 1321-1328, 2016より改変引用)

レジメン	症例数	未治療	前奏効割合	≥ PR	CR	TTP 中央値	PFS 中央値
DRC	72 例	100%	83%	74%	7%	35 月	
R-Fludarabine	43 例	63%	95%	86%	4%	51 月	
R-Fludarabine/ Cyclophosphamide (FCR)	43 例	65%	79%	74%	11%	NR	
	82 例	33%	81%	74%	10%		79% at 3 年
	40 例	NT	80%	80%	10%	NR	
R-Bendamustine (Benda-R)	22 例	100%	95%	NA	NA	69.5 月	
	71 例	100%	80%	75%	7%	NR	
R-Bortezomib	26 例	100%	88%	65%	4%	NR	
	37 例	NT	81%	51%	5%	16 月	15.6 月
R-Bortezomib /DEX (BDR)	23 例	100%	96%	83%	13%	66 月	
	59 例	100%	85%	68%	3%		42 月
R-Carfilzomib /DEX	31 例	90%	87%	68%	3%	64% at 15 月	
R-Lenalidomide	16 例	75%	50%	25%	0%	17 月	
Everolimus	60 例	NT	73%	50%	0%	25 月	21 月
Ibrutinib	63 例	NT	90.5%	73%	0%		69% at 2 年

TTP : 無増悪期間, PFS : 無増悪生存期間, NT : not tested, NA : not analyzed, PR : partial response, CR : complete response, NR : not reported.

bortezomib, carfilzomib, ibrutinib, lenalidomide, everolimusは我が国では適応外

サメタゾン+R+シクロホスファミド (DRC) 療法が推奨されている。CHOP (シクロホスファミド+ビンクリスチン+ドキソルビシン+プレドニン®)+/-R療法のランダム化比較試験では、R追加による効果が示されている。前述の留意点と臨床病態を踏まえて、これまでに臨床試験において報告された主要なレジメンの臨床効果を示す (表3)⁹⁾。初回治療が奏効した場合のR維持療法は推奨されている。欧米では、BTK阻害薬であるイブルチニブが未治療例に対しても承認されている。再発・再燃WM患者63名を対象とした第II相試験において、73%の奏効割合 (部分奏効以上) が示された¹⁰⁾。興味深いことに、イブルチニブの効果は、MYD88変異を有さない患者に比較してMYD88 L265P変異を有する患者で高いが、CXCR4^{WHIM}変異を合併すると効果が減弱することが報告されている。イブルチニブに対する耐性化には、CXCR4^{WHIM}変異に加えて、BTK自体の変異が関与する場合もあ

る。我が国では、WM患者への本剤の使用は承認されていない。

3) 救済療法と新規薬剤による治療

初回治療終了後2年以上経ってからの再発であれば、初回治療を再度実施 (re-treatment) することにより効果を期待できる。早期再発あるいは初回治療中増悪の場合には、レジメンを変更する。救済療法に対する感受性があり、既治療レジメン数が2以下の高リスクWM患者に対しては、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を実施する選択肢もある。低毒性レジメンの効果が減弱した場合は、フルダラビン併用療法も検討できるが、自家造血幹細胞移植を考慮する患者に対しては、投与前に造血幹細胞採取を済ませておく。米国においては、mTOR阻害薬であるエベロリムス、新規プロテアソーム阻害薬であるイキサゾミブ、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬であるパノビノスタット、Bcl2

阻害薬であるvenetoclaxも臨床試験の範疇で投与されている。

おわりに

WMは低悪性度B細胞性リンパ腫の1つで、IgM型M蛋白血症を認めた場合に鑑別すべき重要な疾患である。多彩な症状で発症するため、さまざまな診療科医師が遭遇する可能性があり、内科医として疾患概念を理解しておく必要がある。近年の分子病態の解明が、有効な分子標的薬の開発につながることが期待される。

謝辞 本教育講演にあたりご指導ご協力いただきました関口直宏博士(独立行政法人国立病院機構災害医療センター血液内科)と稲垣淳博士(名古屋市立西部医療センター血液・腫瘍内科)に深謝致します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 飯田真介; 講演料 (小野薬品工業, セルジーン, 武田薬品工業, ノバルティスファーマ, プリストル・マイヤーズスクイブ, ヤンセンファーマ), 研究費・助成金 (アッヴィ, MSD, 小野薬品工業, ギリアド・サイエンシズ, グラクソ・スミスクライン, サノフィ, ジェイファーマ, セルジーン, 第一三共, 武田薬品工業, 日本イーライリリー, バイエル薬品, ノバルティスファーマ, プリストル・マイヤーズスクイブ, ヤンセンファーマ), 寄附金 (アステラス製薬, 小野薬品工業, 協和発酵キリン, 中外製薬, 帝人ファーマ, 富山化学工業)

文献

- 1) Ghobriel IM : Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012 : 586-594, 2012.
- 2) 関口直宏 : 原発性マクログロブリン血症. medicina 52 : 2110-2113, 2015.
- 3) Kyle RA et al : Immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 13 : 184-186, 2013.
- 4) Treon SP, et al : MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 367 : 826-833, 2012.
- 5) Hunter ZR, et al : The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphoma-genesis. Blood 123 : 1637-1646, 2014.
- 6) Owen RG, et al : Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia : consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol 30 : 110-115, 2003.
- 7) Morel P, et al : International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia. Blood 113 : 4163-4170, 2009.
- 8) Dimopoulos MA, et al : Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders : IWWM-7 consensus. Blood 124 : 1404-1411, 2014.
- 9) Leblond V, et al : Treatment recommendations from the eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Blood 128 : 1321-1328, 2016.
- 10) Treon SP, et al : Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 372 : 1430-1440, 2015.